

## Beispiel 8: N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-propyl-amin-hydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Bromomethyl-dibenz[b,f]oxepin und Propylamin; Ausbeute: 19%; Schmelzpunkt: 142-152 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 1.01 (t, 3H); 1.76 (m, 2H); 3.03 (m, 2H); 4.25 (s, 2H); 7.19-7.69 (m, 10H); MS: 265 ( $\text{M}^{+}$ ), freie Base), 222, 207, 181.

## Beispiel 9: N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-propyl-amin-tosylat

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Bromomethyl-dibenz[b,f]oxepin und N-Methyl-N-propyl-amin. Tosylat hergestellt mit 1 Äquivalent. p-Toluolsulfonsäure in Essigsäureethylester, kristallisiert aus Dichlormethan/Tertiärbutyl-methylether. Ausbeute: 68%; Schmelzpunkt: 179-180 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 0.97 (t, 3H); 1.78 (m, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.85 (s, 3H); 3.15 (mbr, 2H); 4.50 (mbr, 2H); 7.17-7.75 (m, ca. 13H); MS: 279 ( $\text{M}^{+}$ ), freie Base), 250, 207.

## Beispiel 10: 1-Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-piperidin-hydrochlorid

Zu einer Suspension von 365 mg (9.59 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml Tetrahydrofuran wird bei 0 DEG C eine Lösung von 1.954 g (6.395 mMol) Dibenz[b,f]oxepin-10-yl-methanon in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft, danach bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Man hydrolysiert mit 0.37 ml Wasser, 4N Natriumhydroxid und 1.11 ml Wasser, filtriert ab und extrahiert das Filtrat mit Essigsäureethylester. Das resultierende grünliche Öl wird mit etherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Man kristallisiert um aus Hexan und sehr wenig Tertiärbutyl-methylether und erhält 1.29 g (3.93 mMol) = 61% 1-Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-piperidin-hydrochlorid als weisse Kristalle; Schmelzpunkt: 172-173 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 1.40-2.00 (mbr, 6H); 3.00 (tbr, 2H); 3.52 (dbr, 2H); 4.47 (s, 2H); 7.26-7.63 (m, 9H); MS: 291 ( $\text{M}^{+}$ ), freie Base), 208, 181, 152.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden :

## a) Dibenz[b,f]oxepin-10-yl-piperidin-1-yl-methanon

Zu einer Lösung von 3.0 g (12.59 mMol) Dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure in 20 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur 1.1 ml (12.59 mMol) Oxalylchlorid und 1 Tropfen Dimethylformamid zugegeben und 4h gerührt. Danach gibt man 1.86 ml (18.88 mMol) Piperidin und 2.62 ml (18.88 mMol) Et<sub>3</sub>N zu und rührt bei Raumtemperatur über Nacht. Man wäscht das Reaktionsgemisch 1x mit Salzsäure und Sole, trocknet die organische Phase und engt ein. Nach Säulenchromatographie wird aus Tertiärbutyl-methylether kristallisiert. Man erhält 2.64 g (8.6 mMol) = 69% Dibenz[b,f]oxepin-10-yl-piperidin-1-yl-methanon als hellgelbe Kristalle; Schmelzpunkt: 127-128 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1.30-1.50 (mbr, 2H); 1.50-1.70 (mbr, 4H); 3.30-3.45 (mbr, 2H); 3.63-3.78 (mbr, 2H); 6.92 (s, 1H); 7.10-7.40 (m, 8H); MS: 305 ( $\text{M}^{+}$ ), 221, 193, 165; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV):  $R_f$  = 0.32.

## Beispiel 11: 4-Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-morpholin-hydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 10 aus Dibenz[b,f]oxepin-10-yl-morpholin-4-yl-methanon; Ausbeute: 62%; weisse Kristalle; Schmelzpunkt: 213-215 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 2.95 (m, 2H); 3.32 (m(d), 2H); 3.90 (m(d), 2H); 4.25 (t, 2H); 4.40 (s, 2H); 7.11-7.45 (m, 9H). MS: 293 ( $\text{M}^{+}$ ), freie Base), 208, 181, 152.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

## a) Dibenz[b,f]oxepin-10-yl-morpholin-4-yl-methanon

Herstellung analog Beispiel 10a aus Dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure und Morpholin; Ausbeute: 62%; gelbes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 3.30 (mbr, 4H); 3.62 (mbr, 4H); 6.90-7.28 (m, 9H); MS: 307 ( $\text{M}^{+}$ ), 221, 193, 165; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV):  $R_f$  = 0.17.

Beispiel 12: N-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-aminhydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Brommethyl-1-chlor-dibenz[b,f]oxepin mit N-Methyl-N-propargyl-amin. Ausbeute: 75%; Schmelzpunkt: nicht bestimmt, (weisser Schaum);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2.35 (t, 1H); 2.45 (s, 3H); 3.51 (d, 2H); 3.70 (s, 2H); 7.10-7.40 (m, 7H); 7.61 (m, 1H).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 2-Chlor-6-phenoxy-benzaldehyd

Eine Mischung von 15.8 g (100 mMol) 2-Chlor-6-Fluorbenzaldehyd, 9.4 g (100 mMol) Phenol und 20.7 g (150 mMol) Kaliumcarbonat in 150 ml Dimethylacetamid wird während 4 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt abkühlen, versetzt mit Wasser und extrahiert 3x mit Tertiärbutyl-methylether. Die org. Phasen werden mit 2N Natronlauge und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Kugelrohrdestillation (175 DEG C, 0.04 mbar) liefert 19.46 g (83.64 mMol) = 83.6% 2-Chlor-6-phenoxy-benzaldehyd als gelbes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 6.75-7.45 (m, 8H); 10.58 (s, 1H).

b) (2-Chlor-6-phenoxy-phenyl)methanol

Zu einer Suspension von 4.42 g (116.5 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in ca. 150 ml Tetrahydrofuran wird 19.0 g (77.67 mMol) 2-Chlor-6-phenoxy-benzylaldehyd in ca. 40 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur innert 30 Minuten zugegeben. Danach wird für 4 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und mit 4.4 ml Wasser, 4.4 ml 4N Natriumhydroxid und 13.2 ml Wasser hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wird während 30 Minuten unter Rückfluss gekocht, gekühlt, abfiltriert, das Nutschgut 3x in Essigsäureethylester aufgenommen, 15 Minuten unter Rückfluss gekocht und filtriert. Die vereinigten Filtrate werden eingeeengt. Man erhält 17.97 g (76.57 mMol) = 94% rohes (2-Chlor-6-phenoxyphenyl)-methanol als gelbes Öl; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV):  $R_f$  = 0.68;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4.90 (s, 2H); 6.76-7.40 (m, 8H).

c) (2-Chlor-6-phenoxy-phenyl)-brom-methan

17.5 g (70.94 mMol) (2-Chlor-6-phenoxy-phenyl)-methanol wird in 150 ml 48%-iger Bromwasserstoffsäure während 3 h unter Rückfluss erhitzt. Man kühlt ab, versetzt mit Wasser und extrahiert 3x mit Essigsäureethylester. Die org. Phasen werden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 21.21 g (>100%) rohes (2-Chlor-6-phenoxy-phenyl)-brom-methan als gelbes Öl; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV):  $R_f$  = 0.70;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4.78 (s, 2H); 6.70-7.41 (m, 8H).

d) (2-Chlor-6-phenoxy-phenyl)acetonitril

Zu einer Lösung von 4.5 g (91.74 mMol) Natriumcyanid in 9.2 ml Wasser und 2.3 ml Ethanol wird bei 80 DEG C eine Lösung von 21.0 g (70.57 mMol) (2-Chlor-6-phenoxy-phenyl)-brom-methan in 16.5 ml Ethanol zugegeben und das Reaktionsgemisch während 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und die org. Phase 2x mit Wasser und 1x mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man chromatographiert an Kieselgel mit Essigsäureethylester und erhält 10.82 g (44.40 mMol) = 63% (2-Chlor-6-phenoxy-phenyl)-acetonitril als braunes Öl; DC (KG; Essigsäureethylester; UV):  $R_f$  = 0.42;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 3.96 (s, 2H); 6.74-7.46 (m, 8H).

## e) 1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure

Zu einer frisch zubereiteten Natriummethanolatlösung (1.5 g (53.72 mMol) Natrium in 50 ml Ethanol) wird bei Raumtemperatur 10.82 g (44.40 mMol) (2-Chlor-6-phenoxy-phenyl)-acetonitril und 7.85 g (53.72 mMol) Oxalsäurediethyl-ester zugegeben und während 18 Stunden gerührt. Man stellt mit in Salzsäure sauer, engt am Rotationsverdampfer ein, extrahiert 2x mit Essigsäureethylester und wäscht die org. Phase mit Sole. Man trocknet über Natriumsulfat getrocknet, engt ein und erhält 15.99 g rohes Zwischenprodukt (3-(2-Chlor-6-phenoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-nitrilo-but-2-en-säure-ethyl-ester). 15.0 g (ca. 43.6 mMol) des obigen Zwischenproduktes werden in 105 ml Eisessig vorgelegt, 20 Minuten gerührt, mit 51.9 ml Wasser und 51.9 ml Schwefelsäure langsam versetzt, während 4 Stunden auf Rückfluss erhitzt und danach 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man extrahiert das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester, wäscht die org. Phase mit Wasser, 3x mit 4N Natriumhydroxid und extrahiert die wässrige Phase 1x mit Essigsäureethylester. Die wässrigen Phasen werden mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt, 3x mit Essigsäureethylester extrahiert, die org. Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 7.71 g (28.27 mMol) = 60.3% 1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure als gelben Feststoff; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV);  $R_f = 0.21$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 7.15-7.47 (m, 7H); 7.68 (m, 1H); 8.39 (s, 1H).

## f) (1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)methanol

Zu einer Lösung von 5.0 g (18.33 mMol) 1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure in Dimethoxyethan wird bei -15 DEG C 2.0 ml (18.33 mMol) N-Methylmorpholin und 2.4 ml (18.33 mMol) Isobutylchlorformat zugetropft. Nach 5 Minuten wird filtriert und zum Filtrat bei -15 DEG C eine Lösung von 1.39 g (36.67 mMol) Natriumborhydrid in 15 ml Wasser zugetropft. Man rührt 15 Minuten bei -15 DEG C, gibt dann 35 ml 1N Salzsäure zu und lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Das Reaktionsgemisch wird mit Natriumhydroxid basisch gestellt und 4x mit Essigsäureethylester extrahiert. Die org. Phase wird 1x mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 4.58 g (17.7 mMol) = 96.6% rohes (1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)-methanol als gelbes Öl; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV);  $R_f = 0.46$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 2.42 (sbr, 1H); 4.71 (s, 2H); 7.10-7.45 (m, 7H).

## g) 10-Brommethyl-1-chlor-dibenz[b,f]oxepin

4.58 g (17.70 mMol) (1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)-methanol wird in 50 ml 48%-iger Bromwasserstoffsäure während 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man kühlt ab, versetzt mit Wasser und extrahiert 3x mit Essigsäureethylester. Die org. Phasen werden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 5.57 g Rohprodukt, welches beim Stehenlassen (3 Tage) fest wird. Durch Umkristallisation aus Tertiärbutylmethylether/Hexan erhält man 2.205 g (6.86 mMol) = 38.7% 10-Brommethyl-1-chlor-dibenz[b,f]oxepin als hellbeige Kristalle; DC (KG; Essigsäureethylester; UV);  $R_f = 0.73$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4.60 (s, 2H); 7.15-7.58 (m, 8H).

## Beispiel 13: 1-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin-hydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Brommethyl-1-chlor-dibenz[b,f]oxepin mit Pyrrolidin. Ausbeute: 51%, gelber Schaum; Schmelzpunkt: nicht bestimmt, (gelber Schaum);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1.78 (m, 4H); 2.65 (m, 4H); 3.65 (s, 2H); 7.10-7.45 (m, 7H) 7.68 (d, 1H),

## Beispiel 14: N-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-propyl-amin-hydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Brommethyl-1-chlor-dibenz[b,f]oxepin mit N-Methylpropylamin; Ausbeute: 25%; beiger Feststoff; Schmelzpunkt: nicht bestimmt, (beiger Schaum);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 0.88 (t, 3H); 1.55 (m, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.43 (t, 2H); 3.55 (s, 2H); 7.08-7.35 (m, 7H); 7.61 (d, 1H).

**Beispiel 15: N-Methyl-N-prop-2-ynyl-N-(3-trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin**

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Bromomethyl-3-trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin und N-Methyl-propargylamin. Als freie Base chromatographiert an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureethylester = 1:1 und kristallisiert aus wenig Petrolether;; Ausbeute: 56%; Schmelzpunkt: 66-68 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 1.80 (t, 1H); 2.41 (s, 3H); 3.46 (d, 2H); 3.65 (s, 2H); 6.91 (sbr, 1H); 7.15-7.58 (m, 7H); MS: 343 ( $\text{M}^{+}$ ), 342, 300, 276, 249, 205, 178, 152.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

**a) 2-Phenoxy-4-trifluormethyl-benzaldehyd**

Herstellung analog Beispiel 12 aus 2-Fluor-4-trifluormethyl-benzaldehyd und Phenol. Ausbeute: 78%, helle Kristalle, kristallisiert aus Hexan; Schmelzpunkt: 57-59 DEG C; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV):  $R_f$  = 0.71;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 7.08-7.50 (m, 7H); 8.05 (d, 1H); 10.60 (s, 1H). MS: 266/265 ( $\text{M}^{+}$ ), 217, 188.

**b) 3-Trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure**

Ein Gemisch von 10.0 g (37.59 mMol) 2-Phenoxy-4-trifluormethyl-benzaldehyd, 10.09 g (56.40 mMol) Hippursäure und 3.70 g (45.10 mMol) Natriumacetat im 38 ml Acetanhydrid wird während 80 min auf 85 DEG C erwärmt, dann abgekühlt auf 32 DEG C, mit 19 ml Wasser versetzt und während 30 Minuten auf 65 DEG C erwärmt. Nach Kühlung auf ca. 5 DEG C tropft man 19 ml konzentrierter Schwefelsäure zu und erhitzt danach für 2 Stunden unter Rückfluss (Bad: 140 DEG C). Die beim Abkühlen entstandene, braune Fällung wird filtriert, mit 50%-iger Essigsäure gewaschen. Mit Wasser Neutralwaschen und Trocknen ergibt 7.42 g (24.23 mMol) = 65% 3-Trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure als beige Kristalle; Schmelzpunkt: 180 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 7.2-7.65 (m, 8H); 8.09 (s, 1H).

**c) (3-Trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)-methanol**

Herstellung analog Beispiel 12 f) aus 3-Trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure. Produkt kristallisiert aus Tertiärbutyl-methylether/Hexan; Ausbeute: 75.2%; weisse Kristalle; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV):  $R_f$  = 0.31;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 2.76 (sbr, 1H); 4.72 (s, 2H); 6.96 (s, 1H); 7.16-7.48 (m, 7H).

**d) 10-Bromomethyl-3-trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin**

Herstellung analog Beispiel 12 g) aus (3-Trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)-methanol. Produkt kristallisiert aus Hexan; Ausbeute: 92% weisse Kristalle; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV):  $R_f$  = 0.70;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 4.55 (s, 2H); 7.04 (s, 1H); 7.20-7.60 (m, 7H); MS: 356/354 ( $\text{M}^{+}$ ), 275, 249, 219, 206, 205, 178, 176.

**Beispiel 16: 1-(3-Trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid**

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Bromomethyl-3-trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin und Pyrrolidin. Ausbeute: 86%; hellbeige Kristalle; Schmelzpunkt: >220 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200MHz): 1.90-2.20 (m, 4H); 2.25 (m, 2H); 3.55 (m, 2H); 4.59 (s, 2H); 7.30-7.70 (m, 8H). MS: 345 ( $\text{M}^{+}$ , freie Base), 276, 249, 205, 178, 152.

**Beispiel 17: N-(7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-aminhydrochlorid**

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Bromomethyl-7-chlor-dibenz[b,f]oxepin und N-Methylpropargylamin. Ausbeute: 68%; beige Kristalle; Schmelzpunkt: 189-195 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200MHz): 2.96 (s, 3H); 3.49 (m(t), 1H); 4.15 (m(d), 2H); 4.60 (sbr, 1H); 7.20-7.65 (m, 8H); MS: 309 ( $\text{M}^{+}$ ), freie Base), 266, 244, 242, 241, 215, 205, 176, 163, 152.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 2-(3-Chlor-phenoxy)benzaldehyd

Herstellung analog Beispiel 12 a) aus 2-Fluor-benzaldehyd und 3-Chlorphenol. Ausbeute: 69%; gelbes Öl nach Kugelrohrdestillation (150-180 DEG C, 0.001 Torr);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 6.92-7.38 (m, 6H); 7.55 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 10.48 (s, 1H).

b) 7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure

Herstellung analog Beispiel 15 b) aus 2-(3-Chlor-phenoxy)-benzaldehyd. Kristallisiert aus Tertiärbutyl-methylether/Hexan. Ausbeute: 25%; hellgelbe Kristalle; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV):  $R_f$  = 0.15;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 7.05-7.50 (m, 8H); 7.90 (s, 1H). MS: 274/272 ( $\text{M}^{+}$ ).

c) (7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)methanol

Herstellung analog Beispiel 12 f) aus 7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure. Ausbeute: 94% als Öl; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV):  $R_f$  = 0.38;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 1.72 (sbr, 1H); 4.67 (s, 2H); 6.91 (s, 1H); 7.10-7.40 (m, 7H); MS: 260/258 ( $\text{M}^{+}$ ), 217/215.

d) 10-Bromomethyl-7-chlor-dibenz[b,f]oxepin

Herstellung analog Beispiel 12 g) aus (7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)-methanol. Produkt kristallisiert aus Hexan. Ausbeute: 56%; fast weisse Kristalle; Schmelzpunkt: 117-119 DEG C; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV):  $R_f$  = 0.70;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 4.51 (s, 2H); 7.03 (s, 1H); 7.24-7.50 (m, 7H); MS: 324/322/320 ( $\text{M}^{+}$ ), Br-Cl-Isotopenverteilung), 243/241 (Cl-Isotopenverteilung), 206/205, 178/176.

Beispiel 18: 1-(7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Bromomethyl-7-chlor-dibenz[b,f]oxepin und Pyrrolidin. Ausbeute: 45%; Schmelzpunkt: >225 DEG C Zersetzung;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200MHz): 1.95-2.20 (m, 4H); 3.25 (m, 2H); 3.55 (m, 2H); 4.52 (s, 2H); 7.20-7.45 (m, 7H); 7.60 (d, 1H). MS: 311 ( $\text{M}^{+}$ ), freie Base), 244, 242, 241, 215, 205, 178, 176, 163, 152.

Beispiel 19: N-(8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-aminhydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Bromomethyl-8-methoxy-dibenz[b,f]oxepin und N-Methyl-propargylamin. Ausbeute: 35%; weisse Kristalle; Schmelzpunkt: Zersetzung >60 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 2.33 (t, 1H); 2.42 (s, 3H); 3.48 (d, 2H); 3.62 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 6.80-6.90 (m, 2H); 7.05-7.32 (m, 6H).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure

Herstellung analog Beispiel 15 b) aus 2-(4-Methoxy-phenoxy)-benzaldehyd. Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan = 1:1), danach kristallisiert aus Essigsäureethylester/Hexan = 7:3. Ausbeute: 19%, beige Kristalle; Schmelzpunkt: 150 DEG C; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV): Rf = 0.58;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 3.80 (s, 3H); 6.92 (dd, 1H); 7.17-7.45 (m, 7H); 8.13 (s, 1H); MS: 268 ( $\text{M}^{+}$ ).

b) (8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)methanol

Herstellung analog Beispiel 12f) aus 8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure. Ausbeute: 96% als braunes Öl; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV): Rf = 0.31;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 1.80 (sbr, 1H); 3.78 (s, 3H); 4.69 (s, 2H); 6.82-7.33 (m, 8H); MS: 254 ( $\text{M}^{+}$ ), 211, 182, 181, 168, 165, 153, 152.

c) 10-Bromomethyl-8-methoxy-dibenz[b,f]oxepin

Herstellung analog Beispiel 12g) aus (8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)methanol. Produkt kristallisiert aus Hexan/Tertiärbutyl-methylether. Ausbeute: 96%, hellbraune Kristalle; DC (KG; Essigsäureethylester; UV): Rf = 0.70;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 3.80 (s, 3H); 4.52 (s, 2H); 6.86-7.37 (m, 8H).

Beispiel 20: N-(8-Tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-aminhydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Bromomethyl-tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin und N-Methyl-propargylamin. Ausbeute: 24%, beige Kristalle; Schmelzpunkt: 135-145 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200MHz): 1.35 (s, 9H); 2.96 (s, 3H); 3.52 (t, 1H); 4.17 (d, 2H); 7.15-7.60 (m, 9H); EI-MS: 331 ( $\text{M}^{+}$ ), 264, 249, 237, 207.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 2-(4-Tertiärbutyl-phenoxy)benzaldehyd

Herstellung analog Beispiel 12a) aus 2-Fluor-benzaldehyd und 4-Tertiärbutylphenol. Ausbeute: 77%, gelbes Öl nach HV-Destillation (93-100 DEG C, 0.9 mbar); DC (KG; Hexan/Essigsäureethylester = 1:1; UV): Rf = 0.65;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 1.35 (s, 9H); 6.75-7.55 (m, 7H); 7.92 (dd, 1H); 10.50 (s, 1H); MS: 254 ( $\text{M}^{+}$ ), 239.

b) 8-Tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure

Herstellung analog Beispiel 15b) aus 2-(4-Tertiärbutyl-phenoxy)-benzaldehyd. Kristallisiert aus Hexan Ausbeute: 16%, hellgelbe Kristalle; Schmelzpunkt: 72 DEG C; DC (KG; Hexan/Essigsäureethylester = 4:1; UV): Rf = 0.46;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 1.31 (s, 9H); 7.15-7.45 (m, 8H); 7.62 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); MS: 295 ( $\text{M}^{+}$ ), 279, 239.

c) (8-Tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)methanol

Herstellung analog Beispiel 12f) aus 8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure. Ausbeute: 30% als Öl nach Chromatographie (Kieselgel; Hexan/Essigsäureethylester = 9:1) und Kugelrohrdestillation (100 DEG C, 0.3 mbar); DC (KG; Hexan/Essigsäureethylester = 9:1; UV): Rf = 0.11  
<1>H-NMR (CDCl3, 200MHz): 1.30 (s, 9H); 1.72 (sbr, 1H); 4.75 (s, 2H); 6.92 (s, 1H); 7.06-7.45 (m, 7H); MS: 280 (M<+>), 265, 237.

d) 10-Brommethyl-8-tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin

Herstellung analog Beispiel 12g) aus (8-Tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)-methanol. Ausbeute: 85%, braunes Öl; DC (KG; Essigsäureethylester/Hexan = 1:1; UV): Rf = 0.58; <1>H-NMR (CDCl3, 200MHz): 1.31 (s, 9H); 4.58 (s, 2H); 7.05-7.45 (m, 7H); 7.60 (d, 1H); MS: 344/342 (M<+>), 263.

Beispiel 21: 1-(8-Tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Brommethyl-8-tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin (siehe oben) und Pyrrolidin. Ausbeute: 76%, gelbe Kristalle; Schmelzpunkt: 184-185 DEG C; <1>H-NMR (CD3OD, 200MHz): 1.48 (s, 9H); 1.95-2.22 (mbr, 4H); 3.25 (mbr, 2H); 3.53 (mbr, 2H); 4.57 (s, 2H); 7.18-7.58 (m, 8H); MS: 333 (M<+>, freie Base), 264, 249, 237, 207.

Beispiel 22: N-(6-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-aminhydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Brommethyl-6-brom-dibenz[b,f]oxepin und N-Methylpropargylamin. Ausbeute: 14%, weisse Kristalle; Schmelzpunkt: 188-190 DEG C; <1>H-NMR (freie Base) (CDCl3, 200MHz): 2.28 (t, 1H); 2.40 (s, 3H); 3.45 (d, 2H); 3.63 (s, 2H); 6.93-7.50 (m, 8H); MS: 310, 312 (M<+>+1, freie Base).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) [2-(2-Chlorphenoxy)phenyl]methanol

Herstellung analog Beispiel 12b) aus 2-(2-Chlor-phenoxy)-benzoesäure im Hochvakuum destilliert. Ausbeute: 53%, gelbes Öl; DC (KG; Essigsäureethylester): Rf = 0.74; <1>H-NMR (CDCl3, 200MHz): 2.60 (sbr, 1H); 4.78 (s, 2H); 6.70-7.50 (m, 8H).  
FD-MS: 234, 236 (M<+>).

b) [2-(2-Chlor-phenoxy)-phenyl]-brom-methan

Herstellung analog Beispiel 12c) aus [2-(2-Chlor-phenoxy)-phenyl]-methanol. Kristallisiert aus Hexan Ausbeute: 97% roh, leicht bräunliches Öl; <1>H-NMR (CDCl3, 200MHz): 4.68 (s, 2H); 6.70 (dd, 1H); 7.02-7.52 (m, 7H); DC (KG; Hexan/Essigsäureethylester = 7:3; UV): Rf = 0.69.

c) [2-(2-Chlor-phenoxy-phenyl)]acetonitril

Herstellung analog Beispiel 12d) aus [2-(2-Chlor-phenoxy)-phenyl]-brommethan. Ausbeute: 99%, roh, braunes Öl; DC (KG; Hexan/Essigsäureethylester = 7:3; UV): Rf = 0.52; <1>H-NMR (CDCl3, 200MHz): 3.90 (s, 2H); 6.65-7.53 (m, 8H); MS: 295 (M<+>), 279, 239.

d) 6-Brom-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure

Herstellung analog Beispiel 12e) aus [2-(2-Chlor-phenoxy)phenyl]acetonitril. Ausbeute: 85%, gelbe Kristalle;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 6.70-7.50 (m, 7H); 8.32 (dd, 1H).

e) (6-Brom-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)methanol

Herstellung analog Beispiel 12f) aus 6-Brom-dibenz[b,f]oxepin-10-carbonsäure. Ausbeute: 99% roh, braunes Öl; DC (KG; Hexan/Essigsäureethylester = 7:3; UV):  $R_f$  = 0.07;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 3.54 (s, 2H); 6.70-7.49 (m, 8H).

f) 10-Brommethyl-6-brom-dibenz[b,f]oxepin

Herstellung analog Beispiel 12g) aus (6-Brom-dibenz[b,f]oxepin-10-yl)-methanol. Ausbeute: 8%, braun-oranges Öl;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 4.53 (s, 2H); 7.05-7.60 (m, 8H).

Beispiel 23: 1-(6-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin-hydrochlorid

Herstellung analog Beispiel 2 aus 10-Brommethyl-6-brom-dibenz[b,f]oxepin und Pyrrolidin. Ausbeute: 20%, beige Kristalle; Schmelzpunkt: 198-200 DEG C;  $^1\text{H-NMR}$  (freie Base) ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 1.78 (m, 4H); 2.57 (m, 4H); 3.62 (s, 2H); 6.89-7.50 (m, 8H); MS: 312, 314 ( $M+1$ , freie Base).

Beispiel 24: In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 23 beschrieben kann man auch

N-(1-Fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
1-(1-Fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin;  
N-Benzyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin alias 10-Benzylaminomethyldibenz[b,f]oxepin;  
N-Benzyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-propyl-N-benzyl-amin und  
N-Allyl-N-benzyl-N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin  
und ihre Salze herstellen.

Beispiel 25: Tabletten, enthaltend je 50 mg 1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin oder ein Salz, z.B. das Hydrochlorid, davon können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (10000 Tabletten)

<tb><TABLE> Columns=2>	
<tb>Wirkstoff<SEP>	500.0 g
<tb>Laktose<SEP>	500.0 g
<tb>Kartoffelstärke<SEP>	352.0 g
<tb>Gelatine<SEP>	8.0 g
<tb>Talk<SEP>	60.0 g
<tb>Magnesiumstearat<SEP>	10.0 g
<tb>Siliziumdioxid (hochdispers)<SEP>	20.0 g
<tb>Ethanol<SEP>	q.s.
<tb></TABLE>	

Der Wirkstoff wird mit der Laktose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer ethanologischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, das Magnesiumstearat, das Talk und das Siliziumdioxid zu und presst das Gemisch zu Tabletten von je 145,0 mg Gewicht und 50,0 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilkerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

Beispiel 26: Eine sterilfiltrierte wässrige Gelatine-Lösung mit 20 % Cyclodextrinen als Lösungsvermittler, enthaltend je 3 mg 1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin oder ein Salz, z.B. das Hydrochlorid, davon als Wirkstoff wird unter Erwärmen mit einer sterilen Gelatinelösung, welche als Konservierungsmittel



Phenol enthält, unter aseptischen Bedingungen so vermischt, dass 1.0 ml Lösung die folgende Zusammensetzung hat:

<tb><TABLE> Columns=2>	
<tb>Wirkstoff<SEP>	3 mg
<tb>Gelatine<SEP>	150.0 g
<tb>Phenol<SEP>	4.7 mg
<tb>dest. Wasser mit 20 % Cyclodextrinen als Lösungsvermittler<SEP>	1.0 ml

<tb></TABLE>

Beispiel 27: Zur Herstellung einer sterilen Trockensubstanz zur Injektion, enthaltend je 5 mg 1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin oder ein Salz, z.B. das Hydrochlorid, davon löst man 5 mg einer der in den vorausgehenden Beispielen genannten Verbindungen der Formel I als Wirkstoff in 1 ml einer wässrigen Lösung mit 20 mg Mannit und 20 % Cyclodextrinen als Lösungsvermittler. Die Lösung wird sterilfiltriert und unter aseptischen Bedingungen in eine 2 ml-Ampulle gefüllt, tiefgekühlt und lyophilisiert. Vor dem Gebrauch wird das Lyophilisat in 1 ml destilliertem Wasser oder 1 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Die Lösung wird intramuskulär oder intravenös angewendet. Diese Formulierung kann auch in Doppelkammerspritzen abgefüllt werden.

Beispiel 28: Für die Herstellung von 10 000 Lacktablets, enthaltend je 100 mg 1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin oder ein Salz, z.B. das Hydrochlorid, davon können wie folgt hergestellt werden:

<tb><TABLE> Columns=2>	
<tb>Wirkstoff<SEP>	1000 g
<tb>Maisstärke<SEP>	680 g
<tb>Kolloidale Kieselsäure<SEP>	200 g
<tb>Magnesiumstearat<SEP>	20 g
<tb>Stearinsäure<SEP>	50 g
<tb>Natriumcarboxymethylstärke<SEP>	250 g
<tb>Wasser<SEP>	q. s.

<tb></TABLE>

Ein Gemisch von einer der in den vorausgehenden Beispielen genannten Verbindungen der Formel I als Wirkstoff, 50 g Maisstärke und der kolloidalen Kieselsäure wird mit Stärkekleister aus 250 g Maisstärke und 2.2 kg entmineralisiertem Wasser zu einer feuchten Masse verarbeitet. Diese wird durch ein Sieb von 3 mm Maschenweite getrieben und bei 45 DEG während 30 Minuten, im Wirbelschichttrockner getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb von 1 mm Maschenweite gedrückt, mit einer vorher gesiebten Mischung (1 mm Sieb) von 330 g Maisstärke, des Magnesiumstearats, der Stearinsäure und der Natriumcarboxymethylstärke gemischt und zu schwach gewölbten Tabletten verpresst.

Beispiel 29: In analoger Weise wie in den Beispielen 25 bis 28 beschrieben kann man ferner pharmazeutische Präparate enthaltend eine andere Verbindung gemäss einem der Beispielen 1 bis 24 oder

1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-4-methyl-piperazin;  
 1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-4-(2-hydroxyethyl)-piperazin;  
 10-Allylaminomethyldibenz[b,f]oxepin;  
 10-Aminomethyldibenz[b,f]oxepin;  
 10-Benzylaminomethyldibenz[b,f]oxepin;  
 10-Butylaminomethyldibenz[b,f]oxepin;  
 N,N-Diethyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N, N-dimethyl-amin;  
 N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
 1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin;  
 N-[1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylethyl)-N,N-dimethyl-amin;  
 N-[1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylethyl)-N-methyl-amin;  
 1-(8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-4-methyl-piperazin;  
 (8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-dimethyl-amin;  
 (8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-methyl-amin;  
 (8-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-dimethyl-amin;  
 (8-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-diethyl-amin oder  
 oder jeweils ein Salz davon herstellen.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

# 10-AMINO-ALIPHATIC-DIBENZO-[B,F]OXEPINE DERIVATIVES OF ANTINEURODEGENERATIVE ACTIVITY

Claims of corresponding document: EP0726265

1. 10-Aminoaliphatic-dibenz[b,f]oxepine der Formel I  
worin  
EMI43.1  
alk einen zweiwertigen aliphatischen Rest bedeutet,

R eine unsubstituierte oder durch einwertige aliphatische und/oder araliphatische Reste mono- oder disubstituierte oder durch zweiwertige aliphatische Reste disubstituierte Aminogruppe darstellt und R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl stehen,  
mit der Massgabe, dass

- a) R von Methylamino, Dimethylamino, N'-Methylpiperazino und N'-(2-Hydroxyethyl)piperazino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von Wasserstoff und 8-Methoxy verschieden ist, bzw. R von Dimethylamino und Diethylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 8-Chlor verschieden ist bzw. R von Pyrrolidino oder mindestens einer der Reste R1, R2, R3 oder R4 von Wasserstoff verschieden ist, wenn alk jeweils Methylen bedeutet,
- b) R von Methylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 6-Methyl verschieden ist, bzw. R von Diethylamino, mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 7-Methyl oder mindestens einer der Reste R2, R3 und R4 von Wasserstoff oder R1 von 3-Methyl verschieden ist, wenn alk Ethylen ist,
- c) R von Methylamino und Dimethylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2, R3 und R4 von Wasserstoff verschieden ist, wenn alk Ethylen bedeutet, und
- d) R von Dimethylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von Wasserstoff und 8-Trifluormethyl bzw. mindestens einer der Reste R2, R3 und R4 von Wasserstoff oder R1 von Wasserstoff und 3-Trifluormethyl bzw. mindestens einer der Reste R2 und R4 von Wasserstoff oder R1 von 3-Chlor und R3 von 8-Chlor verschieden ist bzw. R von Piperidino, mindestens einer der Reste R2, R3 und R4 von Wasserstoff oder R1 von 1-Brom oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 9-Brom verschieden ist, wenn alk Propylen bedeutet, und ihre Salze.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin  
alk Niederalkylen bedeutet,

R Amino, Niederalkylamino, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylniederalkylamino bzw. Phenylniederalkylniederalkyl-amino, Hydroxyniederalkylamino, Niederalkoxy-niederalkylamino, Niederalkanoyloxyniederalkylamino, Niederalkylaminoniederalkylamino, Diniederalkylaminoniederalkylamino, Niederalkylaminoniederalkylamino, Niederalkenylamino, Hydroxyniederalkenylamino, Niederalkoxy-niederalkenylamino, Niederalkanoyloxyniederalkenylamino, Diniederalkylaminoniederalkenylamino, Niederalkylaminoniederalkenylamino, Hydroxyniederalkylamino, Diniederalkylaminoniederalkylamino, Di(hydroxyniederalkyl)amino, Hydroxyniederalkyl-niederalkyl-amino, Di(niederalkoxy-niederalkyl)amino, Niederalkoxy-niederalkyl-niederalkyl-amino, Niederalkanoyloxyniederalkylamino, Niederalkanoyloxyniederalkyl-niederalkyl-amino, Diniederalkylaminoniederalkylamino, Diniederalkylaminoniederalkyl-niederalkyl-amino, Diniederalkenylamino, Niederalkenyl-niederalkyl-amino, Hydroxyniederalkenyl-niederalkyl-amino, Di(niederalkoxy-niederalkenyl)-amino, Niederalkoxy-niederalkenyl-niederalkyl-amino, Niederalkanoyloxyniederalkenyl-niederalkyl-amino, Diniederalkylaminoniederalkenyl-niederalkyl-amino, Niederalkyl-niederalkyl-amino, Niederalkoxy-niederalkyl-niederalkyl-amino, Niederalkanoyloxyniederalkyl-niederalkyl-amino, Diniederalkylaminoniederalkyl-niederalkyl-amino, 3- bis 8-gliedriges Niederalkylaminoniederalkylamino, unsubstituiertes durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxy-niederalkyl oder Niederalkanoyl N-substituiertes 3- oder 4-Azaniederalkylaminoniederalkylamino, 3- oder 4-Oxaniederalkylaminoniederalkylamino oder gegebenenfalls S-oxidiertes 3- oder 4-Thianiederalkylaminoniederalkylamino darstellt und R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl stehen, und ihre Salze.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin  
alk Methylen bedeutet,

R Amino, C1-C4-Alkylamino, unsubstituiertes oder durch C1-C4-Alkyl, wie Methyl, C1-C4-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl-C1-C4-alkylamino, unsubstituiertes oder durch C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl substituierte Phenyl-C1-C4-alkyl-C1-C4-alkyl-amino, C2-C7-Alkenylamino, C2-C7-Alkylamino, N-C2-C7-Alkenyl-N-C1-C4-Alkylamino, N-C2-C7-Alkyl-N-C1-C4-alkyl-amino, Di-C1-C4-alkylamino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, N'-C1-C4-Alkylpiperazino oder N'-(Hydroxy-C2-C4-alkyl)piperazino darstellt und  
R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 oder Trifluormethyl stehen,  
und ihre Salze.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin  
alk Methylen ist,

R C2-C7-Alkenylamino, C2-C7-Alkylamino, N-C2-C7-Alkenyl-N-C1-C4-Alkyl-amino, N-C2-C7-Alkyl-N-C1-C4-alkyl-amino, Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino darstellt  
und R1 und R3 unabhängig voneinander Wasserstoff, C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl und R2, R4 Wasserstoff bedeuten,  
und ihre Salze.

5. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin  
alk Methylen ist,

R C2-C7-Alkenylamino, C2-C7-Alkylamino, N-C2-C7-Alkenyl-N-C1-C4-Alkyl-amino, N-C2-C7-Alkyl-N-C1-C4-alkyl-amino der unsubstituiertes oder durch C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl-C1-C4-alkylamino, wie Benzylamino oder Phenethylamino, darstellt  
und R1, R2, R3 und R4 Wasserstoff bedeuten,  
und ihre Salze.

6. N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;

N-Allyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin;  
N-Benzyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin;  
N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-prop-2-ynyl-amin oder  
N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-propyl-amin oder jeweils ein Salz davon.

N-Allyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)amin;  
N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-propyl-amin;  
1-Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-piperidin;  
4-Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl-morpholin;  
N-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
1-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
N-(1-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-propyl-amin;  
N-Methyl-N-prop-2-ynyl-N-(3-trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin;  
1-(3-Trifluormethyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
N-(7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
1-(7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
N-(8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
N-(8-Tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
1-(8-Tertiärbutyl-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-pyrrolidin;  
N-(6-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin;  
1-(6-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin;  
N-(1-Fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin  
1-(1-Fluor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin;  
N-Benzyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-propyl-N-benzyl-amin;  
N-Allyl-N-benzyl-N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin oder  
N-(7-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-N-prop-2-ynyl-amin oder jeweils ein Salz davon.

7. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

8. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, 5 und 6 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen.

9. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 4, 7 und 8 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

EMI47.1

worin

alk einen zweiwertigen aliphatischen Rest bedeutet,

R eine unsubstituierte oder durch einwertige aliphatische und/oder araliphatische Reste mono- oder disubstituierte oder durch zweiwertige aliphatische Reste disubstituierte Aminogruppe darstellt und R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl stehen, mit der Massgabe, dass mit der Massgabe, dass

a) R von Methylamino, Dimethylamino, N'-Methylpiperazino und N'-(2-Hydroxyethyl)-piperazino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von Wasserstoff und 8-Methoxy verschieden ist, bzw. R von Dimethylamino und Diethylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 8-Chlor verschieden ist bzw. R von Pyrrolidino oder mindestens einer der Reste R1, R2, R3 oder R4 von Wasserstoff verschieden ist, wenn alk jeweils Methylen bedeutet, b) R von Methylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 6-Methyl verschieden ist, bzw. R von Diethylamino, mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 7-Methyl oder mindestens einer der Reste R2, R3 und R4 von Wasserstoff oder R1 von 3-Methyl verschieden ist, wenn alk Ethylen ist, c) R von Methylamino und Dimethylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2, R3 und R4 von Wasserstoff verschieden ist, wenn alk Ethylen bedeutet, und d) R von Dimethylamino oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von Wasserstoff und 8-Trifluormethyl bzw. mindestens einer der Reste R2, R3 und R4 von Wasserstoff oder R1 von Wasserstoff und 3-Trifluormethyl bzw. mindestens einer der Reste R2 und R4 von Wasserstoff oder R1 von 3-Chlor und R3 von 8-Chlor verschieden ist bzw. R von Piperidino, mindestens einer der Reste R2, R3 und R4 von Wasserstoff oder R1 von 1-Brom oder mindestens einer der Reste R1, R2 und R4 von Wasserstoff oder R3 von 9-Brom verschieden ist, wenn alk Propylen bedeutet, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II

EMI48.1

mit einer Verbindung der Formel III

"(III)" Y-R kondensiert, worin einer der Reste X und Y reaktionsfähiges verestertes Hydroxy und der andere gegebenenfalls intermediär geschütztes Amino bedeutet und R, R1, R2, R3 und R4 die angegebenen Bedeutungen haben, und die gegebenenfalls intermediär eingeführte Aminoschutzgruppe wieder abgespalten oder

b) in einer Verbindung der Formel IV

EMI49.1

worin alk' eine durch Oxo oder gegebenenfalls verestertes Hydroxy substituierte Niederalkylengruppe bedeutet, die Gruppe alk' unter Ersatz der Sauerstofffunktion zur entsprechenden Gruppe alk reduziert und gewünschtenfalls jeweils eine verfahrensgemäss erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, ein verfahrensgemäss erhältliches Isomerengemische in die Komponenten auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz in die freie Verbindung oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung in ein Salz überführt.

11. Verbindungen der Formel I

EMI49.2

worin

alk einen zweiwertigen aliphatischen Rest bedeutet,

R eine unsubstituierte oder durch einwertige aliphatische und/oder araliphatische Reste mono- oder

disubstituierte oder durch zweiwertige aliphatische Reste disubstituierte Aminogruppe darstellt und R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederkalkyl, Niederkalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl stehen, und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Herstellung von anti-neurodegenerativen Arzneimittelwirkstoffen.

12. Verbindungen gemäss Anspruch 12, worin alk Niederkalkyien bedeutet,

R Amino, Niederkalkylamino, unsubstituiertes oder durch Niederkalkyl, Niederkalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylniederkalkylamino bzw. Phenylniederkalkyl-niederkalkyl-amino, Hydroxyniederkalkylamino, Niederkalkoxyniederkalkylamino, Niederkalkoxyloxyniederkalkylamino, Niederkalkylaminoniederkalkylamino, Diniederkalkylaminoniederkalkylamino, Niederkalkylenaminoniederkalkylamino, Niederkalkenylamino, Hydroxyniederkalkenylamino, Niederkalkoxyniederkalkenylamino, Niederkalkoxyloxyniederkalkenylamino, Diniederkalkylaminoniederkalkenylamino, Niederkalkinylamino, Hydroxyniederkalkinylamino, Niederkalkoxyniederkalkinylamino, Niederkalkoxyloxyniederkalkinylamino, Diniederkalkylaminoniederkalkinylamino, Diniederkalkylamino, Di(hydroxyniederkalkyl)amino, Hydroxyniederkalkyl-niederkalkyl-amino, Di(niederkalkoxyniederkalkyl)amino, Niederkalkoxyniederkalkyl-niederkalkyl-amino, Niederkalkoxyloxyniederkalkylamino, Niederkalkoxyloxyniederkalkyl-niederkalkyl-amino, Diniederkalkylaminoniederkalkylamino, Diniederkalkylaminoniederkalkyl-niederkalkylamino, Diniederkalkenylamino, Niederkalkenyl-niederkalkyl-amino, Hydroxyniederkalkenyl-niederkalkyl-amino, Di(niederkalkoxyniederkalkenyl)amino, Niederkalkoxyniederkalkenyl-niederkalkyl-amino, Niederkalkoxyloxyniederkalkenyl-niederkalkyl-amino, Diniederkalkylaminoniederkalkenyl-niederkalkyl-amino, Niederkalkinyl-niederkalkyl-amino, Niederkalkoxyniederkalkinyl-niederkalkyl-amino, Niederkalkoxyloxyniederkalkinyl-niederkalkyl-amino, Diniederkalkylaminoniederkalkinyl-niederkalkyl-amino, 3- bis 8-gliedriges Niederkalkylenamino, unsubstituiertes durch Niederkalkyl, Hydroxyniederkalkyl, Niederkalkoxyniederkalkyl oder Niederkalkoxy N-substituiertes 3- oder 4-Azaniederkalkylenamino, 3- oder 4-Oxaniederkalkylenamino oder gegebenenfalls S-oxidiertes 3- oder 4-Thianiederkalkylenamino darstellt und R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederkalkyl, Niederkalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl stehen, und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Herstellung von anti-neurodegenerativen Arzneimittelwirkstoffen.

13. Verbindungen gemäss Anspruch 12, worin alk Methylen bedeutet,

R Amino, C1-C4-Alkylamino, unsubstituiertes oder durch C1-C4-Alkyl, wie Methyl, C1-C4-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl-C1-C4-alkylamino, unsubstituiertes oder durch C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl substituierte Phenyl-C1-C4-alkyl-C1-C4-alkyl-amino, C2-C7-Alkenylamino, C2-C7-Alkylamino, N-C2-C7-Alkenyl-N-C1-C4-Alkylamino, N-C2-C7-Alkyl-N-C1-C4-alkyl-amino, Di-C1-C4-alkylamino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, N'-C1-C4-Alkylpiperazino oder N'-(Hydroxy-C2-C4-alkyl)piperazino darstellt und R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 oder Trifluormethyl stehen, und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Herstellung von anti-neurodegenerativen Arzneimittelwirkstoffen.

14. 1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-4-(2-hydroxyethyl)-piperazin;

1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-4-methyl-piperazin;  
N,N-Diethyl-N-(dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-amin;  
N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N,N-dimethyl-amin;  
N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
N-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)amin;  
1-(8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-4-methyl-piperazin;  
1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)pyrrolidin;  
N-(8-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N,N-diethyl-amin;  
N-(8-Chlor-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N,N-dimethyl-amin;  
N-(8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N,N-dimethyl-amin;  
N-(8-Methoxy-dibenz[b,f]oxepin-10-ylmethyl)-N-methyl-amin;  
N-[1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylethyl)-N,N-dimethyl-amin oder  
N-[1-(Dibenz[b,f]oxepin-10-ylethyl)-N-methyl-amin oder jeweils ein pharmazeutisch  
verwendbares Salz davon zur Herstellung von anti-neurodegenerativen Arzneimittelwirkstoffen.

## 15. Verbindungen der Formel IVa

EMI51.1

worin alk einen zweiwertigen aliphatischen Rest bedeutet,

R eine unsubstituierte oder durch einwertige aliphatische und/oder araliphatische Reste mono- oder disubstituierte oder durch zweiwertige aliphatische Reste disubstituierte Aminogruppe darstellt und R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl stehen, mit der Massgabe, dass

R von Amino, Niederalkylamino und aminosubstituiertem Niederalkylamino verschieden ist, wenn R2 und R4 Wasserstoff und R1 und R2 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen bedeuten, und ihre Salze.

16. Dibenz[b,f]oxepin-10-yl-piperidin-1 -yl-methanon oder Dibenz[b,f]oxepin-10-yl-morpholin-4-yl-methanon gemäss Anspruch 16 oder ein Salz davon.

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide